

痙攣性疾患患児における抗てんかん剤血中濃度に 関する研究

第Ⅲ編 てんかんを合併した重症心身障害児の抗てんかん
剤血中濃度について

川崎医科大学 小児科学教室 (指導: 梶谷 喬教授)

大学院生 中 村 誠

(昭和55年8月20日受付)

Study on Serum Concentration of Anticonvulsants given to Children with Convulsive Disorders.

Part 3. Serum Concentration of Anticonvulsants given
to Severely Mentally and Physically Handicapped
Children with the Combination of Epilepsy.

Makoto Nakamura

Department of Pediatrics, Kawasaki Hospital,
Kawasaki Medical School.

(Accepted on August 20, 1980)

てんかんを合併した重症心身障害児140名について抗てんかん剤 Phenobarbital (以下 PB と略す), Phenytoin (PHT と略す), Primidone (PRM と略す), Carbamazepine (CBZ と略す) の血中濃度を EMIT 法により測定し, 次の結果を得た.

1. 服用中の抗てんかん剤は11種類を数え, 1人平均 3.2 ± 1.6 剤であった.
2. 投与量と血中濃度との関係は PB, PHT, PRM では5%以下の危険率で有意の相関を認めたが, CBZ では認めなかった.
3. 体重と level/dose ratio との関係も2.と同様の結果を得た.
4. 血中濃度の度数分布をみると, 所謂有効血中濃度の範囲内に入るものはそれぞれ, PB では55%, PHT では0%, PRM では63%, CBZ では52%を占めた.
5. PB を併用していない PRM 服用者において, PB 血中濃度/PRM 投与量・比は 1.2 ± 0.5 , PB/PRM 血中濃度・比は 2.5 ± 1.1 であった. また併用した PHT は PRM の血中濃度ならびに PRM 由来の PB の血中濃度を有意に上昇させる傾向があり, PRM, PHT 併用例の中に $40 \mu\text{g/ml}$ 以上の高 PB 濃度に達したものが3例含まれていた.
6. PB+ α 併用群と PB+PRM+ α 併用群を比較すると後者で PB の血中濃度が有意に上昇し, $40 \mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度に達した8例はすべて後者に属しており, しかもこの8例には PHT をも合わせて併用していた. また後者の PB 血中濃度/PRM 投与量・比は 2.6 ± 6.9 , PB/PRM 血中濃度・比は 5.0 ± 2.0 であった.
7. 上記の4種の抗てんかん剤の血中濃度を発作抑制群と未抑制群について比較した. PB と CBZ において両群の間に有意の差を認めた.
8. 重症心身障害児では抗てんかん剤による中毒症状が臨床的に把握しがたいので, そ

の血中濃度の測定は中毒濃度の摘発に有用であった。

Serum concentration level of phenobarbital (PB), phenytoin (PHT), primidone (PRM) or carbamazepine (CBZ) administrated to 140 cases of severely mentally and physically handicapped children with epilepsy were examined by enzyme immunoassay.

1. Anticonvulsants given to the 140 patients comprised 11 different drugs including the above 4 drugs, averaging 3.2 ± 1.6 drugs per head.

2. Good correlation was noted between the dosage and serum concentration in PB, PHT and PRM ($p < 0.05$), but no significant relationship was present between the both in CBZ.

3. Relationship between the body weight of the children and the level (concentration)/dose ratio was identical to that in (2) for each drug, respectively.

4. In the distribution of serum concentrations of the drugs, therapeutic concentrations were obtained in 55% of the children on PB, 0% of the children on PHT, 63% of the children on PRM and 52% of the children on CBZ.

5. In children receiving PRM without combination of any other barbiturate preparations, the serum PB concentration (derived from PRM)/PRM dosage ratio and serum PB/PRM ratio were 1.2 ± 0.5 and 2.5 ± 1.1 , respectively. Serum concentration levels of PRM and PB derived from PRM tended to be increased by the combination of PHT, and the serum level of PB concentration measured more than $40 \mu\text{g/ml}$ in 3 of 15 patients with this combination therapy.

6. Serum concentrations of PB were compared between the groups on PB+ α and on PB+PRM+ α , and the serum level was greater in the latter than in the former, in which 8 cases with the serum level being more than $40 \mu\text{g/ml}$ belonged exclusively to the latter and had received PHT. In the group on PB+PRM+ α the ratio of the serum level of PB/the dosage of PRM, and of PB/PRM serum concentrations as 2.6 ± 6.9 and 5.0 ± 2.0 , respectively.

7. The serum concentration of PB, PHT, PRM and CBZ was compared between the groups with and without controlling of seizures and significant difference was detected between both groups in the level of PB and CBZ.

8. Since toxic symptoms of anticonvulsants could hardly be detected clinically in these severely handicapped children, measurement of their serum concentration appeared very useful for the protection of the toxication.

緒 言

抗てんかん剤の血中濃度を測定することの意義は、Livingston ら¹⁾が述べているように、

1. 患者が処方通り服薬しているかどうかの確認。2. 少量ないし通常の使用量でも副作用を呈する患者の摘発。3. 多剤併用で副作用が発

現した際の原因薬剤の究明。4. 多剤併用で無効の場合の原因究明。5. 他の疾患で現われる症状と薬物による副作用との鑑別。6. 幼若小児の副作用のチェックなどである。重症心身障害児は難治のてんかんを合併することが多く、各種の抗てんかん剤を比較的大量服用しているのが現状である。従って、その血中濃度測定の

意義は大きく、とくに抗てんかん剤による中毒症状が臨床的に把握しがたいので、中毒濃度のチェックに役立つ。しかし重症心身障害児における抗てんかん剤の血中濃度に関する報告^{2)~4)}は少なく、その多剤併用の問題、それに関連して中毒濃度について検討を加える必要がある。

著者は重症心身障害児施設に入院中の抗てんかん剤服用者 140 名について抗てんかん剤の血中濃度を測定し、その投与量と血中濃度との関係ならびに併用薬剤の相互作用について検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象及び方法

対象 重症心身障害にてんかんを合併している者のうち、少なくとも 1 カ月以上抗てんかん剤の処方の変更がない 140 例について、朝服薬 2～4 時間後に採血を行ない、血中濃度を測定した。年齢は 2 歳 5 カ月～31 歳 11 カ月、平均 17.9 ± 6.6 歳、体重 7～63 kg、平均 29.7 ± 11.2 kg であった。使用薬剤は **Table 1** に示す

Table 1. Anticonvulsant drugs given to these patients.

PB	113 cases
PHT	83 "
CBZ	61 "
PRM	49 "
ESM	4 "
DZP	51 "
VPA	34 "
NZP	31 "
PNT	15 "
AZA	7 "
ST	5 "
Total	453 cases

如く、PB 113 例、PHT 83 例、CBZ 61 例、PRM 49 例……であった。1 人当りの服用薬剤数は 1 剤が 18 例、2 剤が 40 例、3 剤が 24 例、4 剤が 27 例、5 剤が 15 例、6 剤が 14 例、7 剤が 1 例、最高 9 剤が 1 例で、1 人平均使用薬剤数は 3.2 ± 1.6 剤であった。このうち PB、PHT、CBZ、PRM の 4 剤について測定を行なった。臨床診断名を **Table 2** に示した。すなわち脳

Table 2. Clinical diagnosis of these patients.

Cerebral palsy	102 cases (72.9%)
Postencephalitis	13 " (9.3%)
Progressive degenerative disease	7 " (5.0%)
Posttrauma	5 " (3.6%)
Microcephalic idiocy	5 " (3.6%)
Sequelae of acute encephalopathy	2 " (1.4%)
Others	6 " (4.2%)
Total	140 cases

Table 3. Seizure types in these patients.

Grand mal	30 cases (27.8%)
Focal	13 " (12.0%)
Infantile spasms	11 " (10.2%)
Lennox-Gastaut syndrome	11 " (10.2%)
Myoclonic	3 " (2.8%)
Jacksonian	1 " (0.9%)
Mixed type	6 " (5.6%)
Miscellaneous	33 " (30.5%)
Sub total	108 " 100%
(Latent epilepsy	32 ")
Total	140 cases

性麻痺が 102 例、72.9%と大部分を占め、次いで脳炎後遺症、13 例、9.3%、進行性脳変性疾患、7 例、5.0%、その他であった。てんかんの臨床発作型は **Table 3** に示すごとく、latent epilepsy (脳波上に棘波、棘徐波等のてんかん性異常波を認めるが、臨床発作のないもの)を除いた 108 例において検討し、大発作 30 例、27.8%、焦点発作 13 例、12.0%、点頭てんかん 11 例、10.2%、Lennox-Gastaut 症候群 11 例、10.2%、ミオクロニー発作 3 例、2.8%、ジャクソン型発作 1 例、0.9%、混合型 6 例、5.6%、発作型の分類不能のものが 33 例、30.5%で、一般の小児てんかんの分類に比べて大発作が少なく、点頭てんかんや Lennox-Gastaut 症候群のような難治のてんかんの頻度が高かった。

方法 第 1 編で報告したと同様に EMIT 法により抗てんかん剤の血中濃度を測定した。

結 果

1. 投与量と血中濃度 (Fig. 1)

体重当りの1日投与量 X と血中濃度 Y との関係について検討した。PB では回帰直線 $Y = 4.69X + 3.12$ ($n=83$), 相関係数 $r = 0.73$ (相関係数 r の危険率 $p < 0.001$) で両者の間に有意の相関を認めた。PB 服用者は113例であったが, PRM 併用例は除外し, 83例において検討した。PHT では $Y = 0.23X + 0.42$ ($n=83$), $r = 0.43$ ($p < 0.001$) で両者の間に低い相関を認めた。PRM でも同様に $Y = 0.44X + 1.28$ ($n=49$), $r = 0.78$ ($p < 0.001$) と有意の相関を認めた。CBZ では $Y = 0.08X + 4.26$ ($n=61$), $r = 0.14$ ($p < 0.3$) と全く相関を認めなかった。

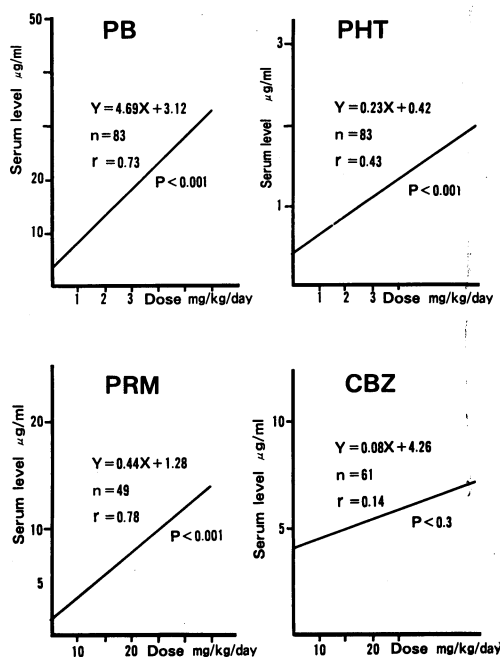


Fig. 1. Relationship between serum level and daily dose.

2. 体重と Level/dose ratio (Fig. 2)

体重 X と level/dose ratio Y との関係を検討した。PB では level/dose ratio の平均は 9.22 ± 6.39 で, 回帰直線は $Y = 0.07X +$

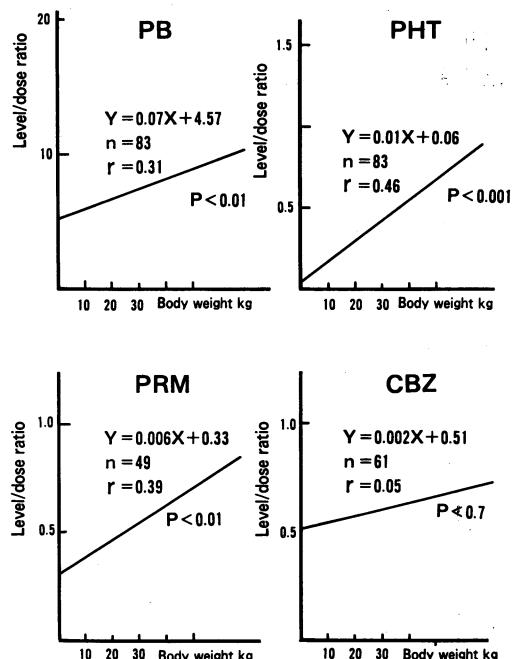


Fig. 2. Relationship between level/dose ratio and body weight.

4.57 ($n=83$), 相関係数 $r = 0.31$ ($p < 0.01$) と低い相関を認めた。PHT では level/dose ratio の平均は 0.36 ± 0.25 で, $Y = 0.01X + 0.06$ ($n=83$), $r = 0.46$ ($p < 0.001$) と相関を認めた。PRM では level/dose ratio の平均は 0.54 ± 0.18 で, $Y = 0.006X + 0.33$ ($n=49$), $r = 0.39$ ($p < 0.01$) と低い相関を認めた。CBZ では level/dose ratio の平均は 0.56 ± 0.37 であり, $Y = 0.002X + 0.51$ ($n=61$), $r = 0.05$ ($p < 0.7$) と相関を認めなかった。

3. 血中濃度の度数分布 (Fig. 3)

PB の体重 kg 当りの1日投与量の平均は 2.0 ± 1.1 mg, その時の血中濃度は $2.6 \sim 35.0$ $\mu\text{g/ml}$, 平均 12.8 ± 6.9 $\mu\text{g/ml}$ で, いわゆる有効血中濃度 $10 \sim 25$ $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に入るものは46例, 55%を占めた。10 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度のものが32例, 39%, 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度のものが5例, 6%あった。PHT では平均投与量は 3.3 ± 1.6 mg/kg/day, 血中濃度は $0.2 \sim 4.8$ $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.2 ± 0.8 $\mu\text{g/ml}$ で, いわゆる有効血中濃度 $5 \sim 10$ $\mu\text{g/ml}$ に達して

いるものは1例もなかった。PRMの体重kg当りの平均投与量は 16.5 ± 7.7 mg, 血中濃度は $2.9 \sim 23.6$ $\mu\text{g/ml}$, 平均 8.6 ± 4.4 $\mu\text{g/ml}$ で、いわゆる有効血中濃度 $5 \sim 15$ $\mu\text{g/ml}$ の範囲内のもは31例, 63%を占めた。15 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度を示したものは5例, 10%あったが、これらの患者に明瞭な中毒症状は認められなかった。CBZでは平均投与量は 10.3 ± 5.2 mg/kg/day, 血中濃度は $1.0 \sim 16.0$ $\mu\text{g/ml}$, 平均 5.1 ± 3.0 $\mu\text{g/ml}$ で、一般的有効血中濃度 $4 \sim 10$ $\mu\text{g/ml}$ にあるものは32例, 52%を占めた。4 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度を示したものは26例, 43%あった。

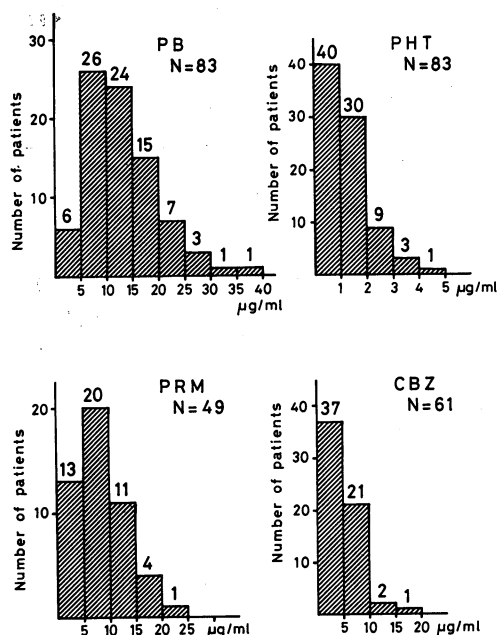
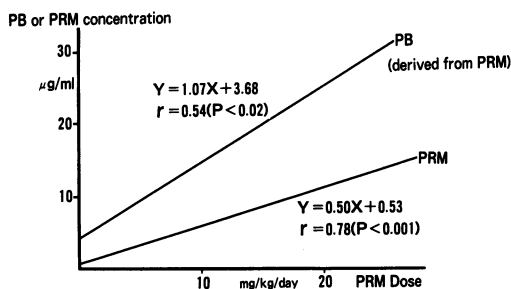


Fig. 3. Frequency distribution of serum concentration.

4. PRM 投与例の PRM および PB 血中濃度 (Fig. 4)

PBを併用していないPRM服用者19例のPRM投与量に対するPBおよびPRM血中濃度について検討した。PRM投与量 X とPRM血中濃度およびPRM由来のPB血中濃度 Y との間には、それぞれ $Y=0.50X+0.53$, $r=0.78$ ($p<0.001$)と $Y=1.07X+3.68$, $r=0.54$ ($p<0.02$)と有意の相関を認め、PRM投与量



	PRM dose	PRM level	PB level	PRM level	PB level	PB level
				PRM dose	PRM dose	PRM level
PRM N=19	21.5 ± 7.2	11.3 ± 4.7	26.7 ± 14.4	0.5 ± 0.1	1.2 ± 0.5	2.5 ± 1.1
PRM(+ α) N=4	19.5 ± 7.2	8.1 ± 3.1	13.1 ± 6.1	0.4 ± 0.2	0.7 ± 0.4	1.8 ± 0.8
PRM+PHT(+ α) N=15	21.9 ^{NS} ± 7.1	12.1 [*] ± 4.8	30.4 [*] ± 13.8	0.5 ^{NS} ± 0.1	1.4 [*] ± 0.4	2.7 ^{NS} ± 1.1

^{*} $P<0.05$
^{**} $P<0.001$ mean \pm SD

Fig. 4. Relationship between PB or PRM concentration and PRM dose.

を増加すればそれに比例してPRMおよびPBの血中濃度が上昇する結果となった。これをFig. 4の上段に示した。Fig. 4の下段にPRM投与量とPRMおよびPB血中濃度の平均をPHTの併用の有無により分けて示した。PRM単独投与群ではPB血中濃度/PRM投与量・比は 1.2 ± 0.5 , PB/PRM血中濃度・比は 2.5 ± 1.1 であった。併用したPHTのPRMに対する影響をみるためにPRM(+ α)群とPRM+PHT(+ α)群に分けて比較検討した。PRM血中濃度は後者でやや上昇していたが、level/dose ratio (PRM level/PRM dose) には両者間に差が認められなかった。PRM由来のPB血中濃度とlevel/dose ratio (PB level/PRM dose) は、PHT併用により有意に上昇した。またPHTとPRM併用の15例中に40 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高PB濃度を示したものが3例含まれていた。

5. PBの血中濃度

PB+ α 併用群83例とPB+PRM+ α 併用群30例の投与量と血中濃度との関係をFig. 5に示した。後者ではPBの血中濃度ならびにlevel/dose ratioが前者に比べて有意に高く、40 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高PB濃度の8例はすべて後

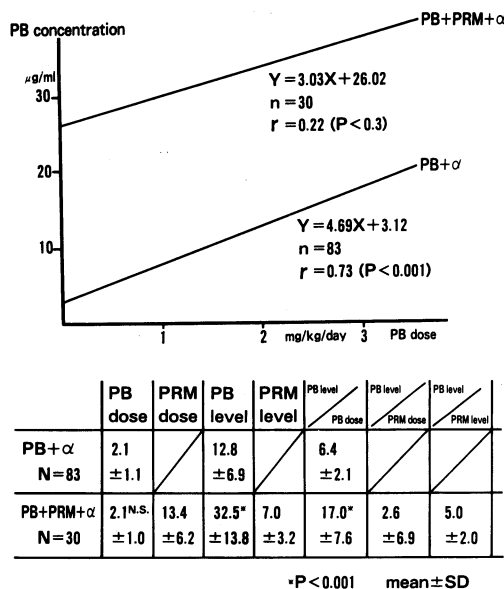


Fig. 5. Relationship between PB and PRM.

者に属しており、またこれら8例にはすべてPHTをも合わせて併用していた。また後者のPB血中濃度/PRM投与量・比は 2.6 ± 6.9 、PB/PRM血中濃度・比は 5.0 ± 2.0 であった。

6. PBの相互作用

PB単独例とPB+PHT併用例、PB+CBZ併用例、PB+DZP併用例におけるPBの投与

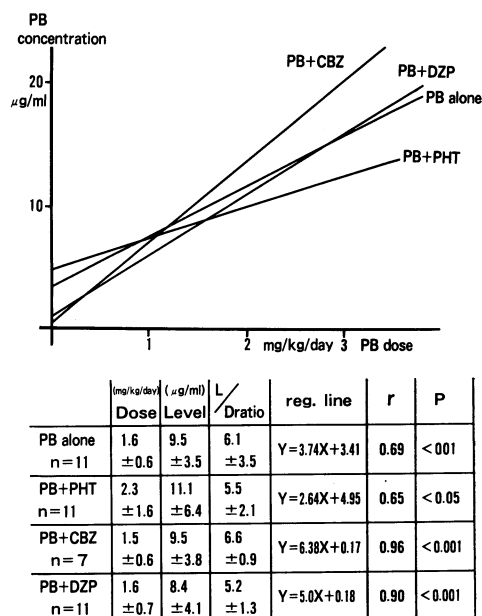


Fig. 6. Interaction of PB and other drugs.

Table 4. Dose and serum level versus treatment response.

		Dose (mg/kg/day)	Serum level (μg/ml)	Level/dose ratio
PB	controlled N=46	1.84±0.98	16.07±10.78	9.56±6.76
	partial controlled N=20	2.75±1.03	23.83±11.75	9.53±5.83
	uncontrolled N=14	2.67±1.29*	24.27±12.53*	10.53±7.71 ^{NS}
PHT	controlled N=34	2.96±1.06	1.10±0.90	0.37±0.29
	partial controlled N=20	3.95±1.75	1.44±0.72	0.4±0.05
	uncontrolled N=14	4.07±1.95*	1.32±0.72 ^{NS}	0.35±0.20 ^{NS}
PRM	controlled N=20	15.25±6.48	7.91±3.88	0.53±0.15
	partial controlled N=8	19.76±6.68	10.21±3.30	0.55±0.20
	uncontrolled N=9	18.41±9.66 ^{NS}	9.47±6.75 ^{NS}	0.50±0.20 ^{NS}
CBZ	controlled N=21	11.11±4.71	6.49±3.51	0.64±0.37
	partial controlled N=11	9.85±4.94	4.66±1.74	0.54±0.23
	uncontrolled N=11	10.52±6.49 ^{NS}	3.18±1.31**	0.39±0.21*

*p<0.05 mean±SD

**p<0.001

量、血中濃度、投与量と血中濃度との回帰直線、その相関係数を Fig. 6 に示した。PB の血中濃度は PHT の併用により低下し、DZP ではほとんど変化なく、CBZ により上昇する傾向を認めたが、症例数も少なくこれらの間には、有意差は認められなかった。

7. 治療効果と投与量および血中濃度との関係 (Table 4)

発作抑制群は最近の1年間以上発作のないもの、未抑制群とは1カ月以内に発作を認めたものの、部分抑制群とはその中間と定義した。全対象者108例のうち、抑制群は53例、49%を占め、1人当りの平均使用薬剤数は 3.1 ± 1.4 剤であり、未抑制群は19例、17.6%で、1人当りの使用薬剤数は 4.7 ± 1.7 剤で抑制群より使用薬剤数が有意に多かった。また抑制群と未抑制群における投与量と血中濃度および level/dose ratio を比較すると、PB では、投与量と血中濃度ともに抑制群より未抑制群に有意に高く、level/dose ratio では両群間に差を認めなかった。PHT では投与量が未抑制群で多かったが、血中濃度、level/dose ratio には両群の間に差はなかった。PRM ではいずれも両群間に有意差がなかった。CBZ では両群の間に投与量に差を認めなかったが、血中濃度ならびに level/dose ratio は抑制群で有意に高かった。

考 察

抗てんかん剤の血中濃度測定法の進歩により、その薬物動態が明らかになりつつある現在、てんかん患者における抗てんかん剤療法は1剤より治療を開始し、血中濃度をモニターしながら使用量を増減したり、他の抗てんかん剤の併用を行なうのが適当と考えられるようになってきた。重症心身障害児にてんかんを合併している場合は、難治のてんかん発作が多いため、抗てんかん剤の使用量、併用薬剤数ともに、一般のてんかん患者より多くなり、特に副作用を呈した時の原因薬物の究明ならびに投与量より予想される血中濃度に維持されているか否かは、重要な問題と思われる。

対象患者の臨床診断は浜本ら⁵⁾の基礎疾患による分類にならい行なった。基礎疾患としては脳性麻痺が102例、72.9%と大部分を占め、他の重症心身障害児施設における報告と同様であった。

てんかんを合併した重症心身障害児の抗てんかん剤血中濃度に関する報告は諸外国では殆どなく、本邦では三浦ら²⁾、渡辺ら³⁾、島田と山崎⁴⁾の報告を見るのみである。いずれの報告においても血中濃度には個人差が大きく、中毒濃度に達している障害児が可成りみられ、その血中濃度モニターリングの必要性が強調されている。

投与量と血中濃度との関係については、他の報告^{6)~8)}にあるように PB, PHT, PRM では相関が認められ、CBZ では認められていない。自験例では単独投与例と併用例を含めてその相関の検討をおこない、同様の結果を得た。ただし、PRM を併用しているものは PB 投与例から除外した。CBZ で投与量と血中濃度との間に相関が認められない理由としては、第II編ですでに述べたように CBZ の血中濃度の日内変動が大きいことと、CBZ の服薬期間が症例により異なること等があげられる。CBZ では服薬期間が長くなるほど、自己誘導の結果、血中濃度が低下してくることが知られている⁹⁾。

体重と level/dose ratio との関係について、Svensmark & Buchthal¹⁰⁾ は PB, PHT, PRM, ESM の level/dose ratio が、小児では成人より低く、その原因は小児でこれら薬物の排泄が早いことが関係があり、level/dose ratio は体重 kg 当りの基礎代謝率に逆比例すると報告している。従って、幼若な小児程成人と同じ血清レベルを得るために、体重 kg 当り大量の投与が必要であると述べている。自験例においても PB, PHT, PRM では、体重と level/dose ratio との間に相関を認め、CBZ では相関を認めなかったが、CBZ で相関を認めなかった理由は投与量と血中濃度との関係と同様と思われる。

血中濃度の度数分布をみると、PB ではいわ

ゆる有効血中濃度 $10 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ ¹¹⁾ の範囲内に入るものが過半数をこえたが、 $10 \mu\text{g/ml}$ 以下の例が32例、39%を占め、この中には latent epilepsy が13例含まれていた。この latent epilepsy に対する抗てんかん剤投与の是非は議論のある所であろう。PHT についてはいわゆる有効血中濃度 $5 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ ¹²⁾ に達したものは1例も認められなかったが、その理由として、本邦で使用されている PHT は遊離酸型で、欧米で使用されているナトリウム塩型に比べて、胃腸管からの吸収率が低い¹³⁾ ことと、北原¹⁴⁾ が指摘しているような剤形の相違が考えられる。本研究で患者が内服していた PHT の粒子の直径は42号350 μ で比較的大きい粒子に属し、これが PHT 血中濃度が上昇しなかった理由と考えられる。PRM の有効血中濃度は $5 \sim 15 \mu\text{g/ml}$ ¹⁴⁾ といわれているが、その抗てんかん作用については意見の一致をみていない。CBZ の有効血中濃度は $4 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ ¹⁵⁾ と考えられており、症例の半数がこの範囲内にあったが、 $4 \mu\text{g/ml}$ 以下の低値を示したものが43%あった。投薬を開始してからの期間が正確に把握できないため、明確なことはわからないが、CBZ の服薬期間が長くなるにつれ、自己誘導により生物学的半減期が短くなってきた結果とも考えられる。

従来、PRM 由来の PB の血中濃度は PRM 投与量との間には相関関係はないと報告されているが、Windorfer & Sauer¹⁶⁾ は PRM の投与量が多く、PRM 血中濃度が高いと、酵素誘導の結果、PRM から PB への転換率は大となり、PRM 投与量と PB 血中濃度との間には相関があると報告している。本研究においても、PB を併用していない RRM 服用者19例の PRM 投与量と PB 血中濃度との関係も同様であった。また PRM のくりかえし投与による PB の level/dose ratio (PB 血中濃度/PRM 投与量・比) は成人では1.8、小児では1.3であり、PRM の約20%が PB へ転換されるといわれている。本研究においても、PB 血中濃度/PRM 投与量・比は 1.2 ± 0.5 であった。PHT の併用は PRM 由来の PB の血中濃度を上昇さ

せるという報告¹⁷⁾ があるが、本研究においても、PHT により PRM 自身ならびに PRM 由来の PB の両者の血中濃度を上昇させる傾向が認められた。しかし、例数が少なく、断定的な結論を出すには至らなかった。いずれにしても、PHT、PRM 併用例において $40 \mu\text{g/ml}$ 以上の高 PB 濃度を示したものが3例もあり、この2剤を併用する時には、高 PB 血中濃度になる危険性に十分注意する必要があると思われる。

併用薬物により臨床的に問題があると思われる他の組み合わせは、PB と PRM の併用であり、両剤の併用により $40 \mu\text{g/ml}$ 以上の高 PB 濃度に達したものが8例あった。従って、PB、PRM 併用の際にも高 PB 血中濃度に絶えず留意する必要がある。これら高 PB 血中濃度に達していた11例において、临床上著明な副作用は認められなかったが、PB、PRM の投与量を減らし血中 PB 濃度を低下させることにより、患者の全身状態(嗜眠傾向、食思不振、不活発等)が改善される可能性があるものと思われる。

PB の相互作用については第 I 編と同様の結果を得たが、症例数が少ないため、十分な結論はみちびき出せなかった。

治療効果と投与量、血中濃度との関係については、一般に多剤併用例では、結論を出すことが困難である。本研究においては PB では投与量、血中濃度ともに発作抑制群よりも未抑制群で高く、CBZ では血中濃度、level/dose ratio が発作未抑制群よりも抑制群で高いという一見矛盾した結果が得られたが、てんかん発作の原因、ひろがり、強度等が症例、症例により異なり、抗てんかん剤の有効血中濃度も症例により異なるので、これはむしろ当然の結果ともいえる。

第 I 編で報告した一般の小児てんかんの血中濃度とこの重症心身障害児にともなうてんかんの血中濃度との間に何か違いがあるであろうか。PHT、PRM、CBZ の投与量は後者で多く、PB の投与量は前者で多かった。そして PHT、PRM、CBZ の血中濃度は後者で有意に高く、

PB の血中濃度は両者間に差がなかった。PB の level/dose ratio は後者で高く、PHT、PRM の level/dose ratio は前者で高く、CBZ の level/dose ratio は両者間に差がなかった。PB の level/dose ratio が後者で高かった理由として、後者の平均年齢が高いことが考えられる。一方、PHT、PRM の level/dose ratio の差については重症心身障害児においてこれら薬剤の代謝や排泄が早い、吸収が悪い、いずれかが考えられるが、これらの仮説は実証されていない。また、投与量と血中濃度との相関係数が前者に比べて、後者において高かったが、これは、PHT、PRM、CBZ の体重当

りの投与量が前者で少なく、後者で多かったこと、および後者は施設内入院患者であるため、服薬が確実にこなされていたこと等に起因するものと思われる。

本論文の要旨は昭和55年4月、第9回岡山小児てんかん懇話会、昭和55年5月、第83回日本小児科学会総会においてそれぞれ発表した。

稿を終るにあたり終始御指導を賜わり、御校閲をいただいた川崎医科大学小児科梶谷喬教授に深謝いたします。また御協力いただいた旭川児童院江草安彦院長、末光茂副院長に感謝します。最後に EMIT の測定に御協力をいただいた川崎医科大学精神科実験室の栗尾洋子技術員にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Livingston, S. L., Berman, W. and Pauli, L. L.: Anticonvulsant drug blood levels. Practical applications based on 12 year's experience. JAMA 232: 60—62, 1975
- 2) 三浦寿男, 皆川公夫, 八木二郎: 重症心身障害児に対する多種抗てんかん薬投与に関する問題点—主要抗てんかん薬の血中濃度面よりの検討—。日児誌 81: 150—158, 1977
- 3) 渡辺昌祐, 久山千衣, 横山茂生, 久保信介, 岩井闊之, 河田隆介, 吉田周逸, 末光茂, 江草安彦: 精薄をとまなう小児てんかん患者の血漿フェニルヒダントイン, フェノバルビタール, プリミドン濃度と分布。旭川研究年報 9: 1—9, 1977
- 4) 島田司己, 山崎正策: 重症心身障害児の抗てんかん剤血中濃度—その施設差について—。昭和53年度心身障害発生防止のための小児保健環境学的研究報告書, 厚生省心身障害研究, 小児慢性疾患神経系研究班, 1979, pp. 70—72
- 5) 浜本英次, 大田原俊輔, 岡鉄次, 伴鶴一, 倉繁隆信, 山磨康子, 井上英雄, 高木寛治, 江草安彦: 重症心身障害児の成因・症状・病態生理に関する研究。日児誌 73: 1656—1671, 1969
- 6) Berman, P. H.: Management of seizure disorders with anticonvulsant drugs. Current concepts. Pediatr. Clin. North Am. 23: 443—459, 1976
- 7) Eadie, M. J. and Tyrer, J. H.: Plasma levels of anticonvulsants. Aust. N. Z. J. Med. 3: 290—303, 1973
- 8) Dodson, W. E., Prensky, A. L., DeVivo, D. C., Goldring, S. and Dodge, P. R.: Medical progress. Management of seizure disorders. Selected aspects. Part I. J. Pediatr. 89: 527—540, 1976
- 9) Eichelbaum, M., Ekbom, K., Bertilsson, L., Ringberger, U. A. and Rane, A.: Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. Eur. J. clin. Pharmacol. 8: 337—341, 1975
- 10) Svensmark, O. and Buchthal, F.: Determination of serum levels in drug therapy. In Handbook of clinical neurology, ed. by Vinken, P. J. and Brugu, G. W. 15ed. New York, North-Holland Publishing CO. 1974, pp. 673—704
- 11) Buchthal, F. and Svensmark, O.: Serum concentration of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. Psychiatr. Neurol. Neurochir. 74: 117—136, 1971
- 12) Borofsky, L. G., Louis, S. and Kutt, H.: Diphenylhydantoin in children. Pharmacology and

efficacy. Neurology 23: 967—972, 1973

- 13) 北原久枝：小児における抗てんかん剤の血中濃度について 第1編 剤形の相違によるジフェニールヒダントインの血中濃度のちがいについて. 脳と発達11: 406—416, 1979
- 14) Leal, K. W. and Troupin, A. S.: Clinical pharmacology of anti-epileptic drugs. 23: 1964—1968, 1977
- 15) Schain, R. J., Ward, J. W. and Guthrie, D.: Carbamazepine as an anticonvulsant in children. Neurology 27: 476—480, 1977
- 16) Windorfer, A. and Sauer, W.: Drug interactions during anticonvulsant therapy in childhood. Diphenylhydantoin, primidone, phenobarbitone, clonazepam, nitrazepam, carbamazepine and dipropylacetate. Neuropädiatrie 8: 29—41, 1977
- 17) Fincham, R. W., Schottelius, D. D. and Suhs, A. L.: The influence of diphenylhydantoin on primidone metabolism. Arch. Neurol. 30: 259—262, 1974